

F2 1489 901

12/11/75

12/11/75

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE DE L'INDUSTRIE

SERVICE

de la PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

BREVET SPÉCIAL DE MÉDICAMENT

P.V. n° 79.273

N° 6.408 M

Classification internationale : A 61 k // C 07 d

Médicament à base de dérivé de l'oxazolidinone-2 et de la tétrahydro-oxazin-1,3-one-2.

Société dite : LABORATOIRES JACQUES LOGEAS SOCIÉTÉ ANONYME résidant en France (Hauts-de-Seine).

Demandé le 10 octobre 1966, à 13^h 41^m, à Paris.

Délivré par arrêté du 28 octobre 1968.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle [B.S.M.], n° 49 du 2 décembre 1968.)

(Demande de brevet déposée en Grande-Bretagne le 13 juillet 1965, sous le n° 29.610/65, au nom de la demanderesse.)

(Brevet résultant de la division de la demande de brevet, P.V. n° 68.913, déposée le 11 juillet 1966.)

La présente invention a pour objet, un médicament utilisable, en particulier, comme antiarythmique et régulateur du fonctionnement cardiaque.

Ce médicament est remarquable notamment en ce qu'il contient, à titre de principe actif, un dérivé hétérocyclique de formule générale illustrée par la figure 1 du dessin annexé, dans laquelle :

n est zéro ou 1;

R_1 est de l'hydrogène ou un groupe alcoyle inférieur;

R_2 est un groupe alcoyle inférieur, autre que méthyle quand R_1 est de l'hydrogène, ou un groupe phényle;

R_3 est de l'hydrogène, un groupe alcoyle inférieur, un groupe alcényle inférieur, un groupe alcynyle inférieur, un groupe phénylcoyle inférieur, un groupe alcanoyl inférieur ou un groupe benzoyl; et

R_4 et R_5 forment ensemble et avec l'atome de carbone auquel ils sont fixés un cycle hydrocarboné de 5 à 7 chaînons.

Ces dérivés hétérocycliques sont ainsi, suivant que n est égal à zéro ou 1, des dérivés de l'oxazolidinone-2 ou de la tétrahydro-oxazin-1,3-one-2.

Pour préparer les dérivés (I), on peut utiliser un procédé illustré par la figure 2. Selon ce procédé on fait réagir dans un premier stade ou stade a , une amine hydroxylée (II) avec un dérivé carbonyle symbolisé sur le dessin par la formule COXY. Ce dérivé carbonyle peut être un diester carbonique, l'urée ou l'uréthane, la réaction étant effectuée en présence d'alcoolate de sodium ou composé similaire; ce peut être également le phosgène, auquel cas on ajoute au mélange réactionnel une base susceptible de fixer les deux moles de HCl formées,

cette base pouvant d'ailleurs consister en un excès de l'amine hydroxylée (II).

Le stade a de cyclisation aboutit aux composés (Ia) qui constituent une sous-classe des dérivés (I) dans laquelle R_3 est de l'hydrogène. Pour aboutir à l'autre sous-classe (Ib) des dérivés (I) dans laquelle R_3 a les significations mentionnées ci-dessus autres que l'hydrogène et qui sont symbolisées par R'_3 , il faut faire intervenir un second stade ou stade b .

Dans le stade b , on fait réagir sur les composés (Ia) un métal alcalin ou un hydruure de métal alcalin (généralement le sodium ou l'hydruure de sodium) au sein d'un solvant organique neutre, puis un agent d'alcoylation, de phénylcoylation ou d'acylation symbolisé par $R_3 Z$, tel qu'un halogénure ou sulfate d'alcoyle, d'alcényle, d'alcynyle ou de phénylcoyle ou un halogénure d'alcanoyl inférieur ou de benzoyl, Z étant un radical susceptible de réagir avec un atome d'hydrogène mobile.

Le procédé qui vient d'être décrit permet la préparation des dérivés (I) aussi bien dans le cas où $n = 0$ que dans le cas où $n = 1$.

Toutefois, dans le cas où $n = 0$, on peut utiliser une variante du procédé illustré par la figure 3.

Dans le premier stade ou stade c de cette variante, on fait réagir sur l'aldéhyde ou la cétone (III) un α -halogénonitrile (IV) dans lequel Hal représente un halogène et notamment du brome. Cette réaction s'opère avantageusement en présence d'un métal tel que le zinc, en copeaux ou en poudre, dans un solvant, tel que le tétrahydrofurane. Elle aboutit au nitrile hydroxylé (V) que l'on extrait au moyen d'un solvant, après hydrolyse du produit de la réaction, et que l'on peut isoler par distillation ou cristallisation.

Dans le second stade ou stade *d*, on hydrolyse le nitrile hydroxylé (V) en amide hydroxylé (VI), en milieu aqueux alcalin, de préférence en présence d'eau oxygénée.

Dans le troisième stade ou stade *e*, on cyclise l'amide hydroxylé (VI) en oxazolidinone-2 (Ic), sous l'action, par exemple, d'une solution aqueuse d'hypobromite alcalin.

Les composés (Ic) forment une sous-classe des dérivés (I) dans laquelle $n = 0$ et R_3 est de l'hydrogène. Pour aboutir à l'autre sous-classe (Id) des dérivés (I) dans laquelle $n = 0$ et R_3 a les significations mentionnées ci-dessus autres que l'hydrogène, on met en œuvre le stade supplémentaire *b*, identique au stade *b* examiné plus haut.

On notera par ailleurs que les nitriles hydroxylés (V) peuvent être convertis (stade *f*) en amines hydroxylées (II) par une méthode habituelle d'hydrogénation (hydrogénation catalytique ou au moyen d'un hydrure métallique tel que l'hydrure de lithium et aluminium).

Ainsi donc, le stade *c* peut être le stade de départ des deux variantes du procédé illustrées par les figures 2 et 3.

Les nitriles hydroxylés (V) et les amines hydroxylées (VI) sont également, d'une manière générale des composés nouveaux.

Les exemples suivants illustrent la préparation des composés (I) et de leurs intermédiaires :

Exemple 1. — Éthyl-4 cyclohexanespiro-5 oxazolidinone-2.

(I) ($n = \text{zéro}$, $R_1 = R_3 = \text{H}$, $R_2 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_4 R_5 = (\text{CH}_2)_5$).

145 g (0,925 mole) d'amine (II) ($n = 0$ - $R_1 = \text{H}$ - $R_2 = \text{C}_2\text{H}_5$ - $R_4 R_5 = (\text{CH}_2)_5$) dissous dans 100 ml de toluène anhydre, sont introduits lentement sous agitation dans 200 ml de solution toluénique de phosgène à 20 %, à température comprise entre 10 et 20 °C. Après deux heures d'agitation et repos une nuit, on essore le précipité de chlorhydrate d'amine et évapore le filtrat sous pression réduite. Le résidu huileux cristallise spontanément ou par addition d'essence C.

Rendement : 66 % PF : 100-105 °C.

Le même produit a été obtenu, avec un rendement de 84 %, en traitant une solution de 148 g d'amine (II) ci-dessus dans 1 300 ml de toluène, agitée fortement avec une solution aqueuse de 328 g de potasse, par 1 470 ml de solution toluénique de phosgène à 20 %, entre 10 et 20 °C. Après trois heures d'agitation, la phase toluénique est lavée à l'eau, séchée, et son évaporation laisse un résidu cristallin représentant le produit (I) cherché.

Analyse :

Calculé (%) :

C : 65,6; H : 9,28; N : 7,65.

Trouvé (%) :

C : 66,0; H : 9,46; N : 7,65.

Le même produit peut être obtenu selon la variante illustrée, au moyen des réactions suivantes :

Stade c. — Dans un ballon à 3 tubulures équipé d'une ampoule à brome, d'un agitateur mécanique et d'un réfrigérant à reflux, on introduit 16 g de zinc en poudre, 0,3 g de chlorure mercurique, 10 ml de tétrahydrofurane anhydre et quelques cristaux d'iode. Puis on fait tomber goutte à goutte, par l'ampoule à brome, un mélange de 19,6 g (0,2 mole) de cyclohexanone (III), 35,6 g (0,24 mole) d' α -bromobutyronitrile (IV) et 40 ml de tétrahydrofurane.

La réaction démarre spontanément et on maintient le reflux en réglant la vitesse d'écoulement des réactifs. L'ébullition est poursuivie pendant deux heures. On hydrolyse ensuite en versant le contenu du ballon sur 150 g de glace pilée additionnée de 40 ml d'acide sulfurique dilué au demi.

Le nitrile hydroxylé (V) ($R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_4 R_5 = (\text{CH}_2)_5$) est extrait par le benzène et après lavage à l'eau et séchage sur sulfate de sodium, distillé sous pression réduite.

Eb : 138-141 °C/13 mm Rendement : 55 %.

Stade d. — 1,67 g (0,01 mole) du nitrile hydroxylé précédent sont dissous dans 20 ml de méthanol. On ajoute 5,5 ml de soude 2,5 N et 4,9 ml d'eau oxygénée à 30 % et laisse reposer trois jours à température ambiante. Le précipité formé est filtré, lavé au méthanol, et le filtrat est évaporé à sec sous pression réduite. Le résidu cristallin, lavé à l'eau glacée et séché, est constitué par de l'amide hydroxylé (VI) ($R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_4 R_5 = (\text{CH}_2)_5$).

PF : 127-8 °C Rendement : 63 %.

Stade e. — A une solution d'hypobromite de sodium (préparée par addition de 2,64 ml (0,048 at) de brome à une solution de 9,6 g (0,024 mole) de soude dans 80 ml d'eau, on ajoute par portions en agitant 7,4 g (0,04 mole) de l'amide hydroxylé décrit ci-dessus, en refroidissant aux environs de 0 °C. On maintient l'agitation pendant une demi-heure puis on laisse réchauffer progressivement et porte le mélange à 70-80° pendant quarante-cinq minutes. Après refroidissement, les cristaux formés sont essorés, lavés jusqu'à neutralité et séchés. On obtient le dérivé (I) ($n = \text{zéro}$, $R_1 = R_3 = \text{H}$, $R_2 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_4 R_5 = (\text{CH}_2)_5$).

PF : 105-6 °C Rendement : 75 %.

Exemple 2. — n - propyl-4-cyclohexanespiro-5-oxazolidinone - 2.

(I) ($n = \text{zéro}$, $R_1 = R_3 = \text{H}$, $R_2 = n\text{C}_3\text{H}_7$, $R_4 R_5 = (\text{CH}_2)_5$).

Ce composé est obtenu ainsi qu'on l'a décrit dans l'exemple 1 soit par cyclisation de l'amine (II) correspondant (stade *a*) soit en utilisant la variante de la figure 3.

Stade c. — A partir de cyclohexanone et d' α -bromovaléronitrile, on obtient le nitrile hydroxylé (V) ($R_1 = \text{H}$, $R_2 = n\text{C}_3\text{H}_7$, $R_4 R_5 = (\text{CH}_2)_5$)

Eb : 133 — 4 °C/3 mm;

P.F. : = 46 — 8 °C; Rendement : 41 %.

Stade d. — Il conduit à l'amide hydroxylé.

(VI) ($R_1 = H, R_2 = nC_3H_7, R_4R_5 = (CH_2)_5$)

P.F. : 120 — 2 °C; Rendement : 58 %.

Stade e. — Il conduit au dérivé

(I) ($n = 0, R_1 = R_3 = H, R_2 = nC_3H_7, R_4R_5 = (CH_2)_5$)

P.F. : 127 — 31 °C; Rendement : 81 %.

Analyse :

Calculé (%) :

C : 67,0; H : 9,71; N : 7,10.

Trouvé (%) :

C : 67,0; H : 9,77; N : 7,11.

Exemple 3. — Phényl - 4 cyclohexanespiro - 5 oxazolidinone-2.

(I) ($n = 0, R_1 = R_3 = H, R_2 = C_6H_5, R_4R_5 = (CH_2)_5$)

obtenu à partir d' α (hydroxy 1-cyclohexyl) benzylamine.

(II) ($n = 0, R_1 = H, R_2 = C_6H_5, R_4R_5 = (CH_2)_5$).

Selon le procédé décrit dans l'exemple 1.

P.F. : 155 — 7 °C.

Analyse :

Calculé (%) :

C : 72,7; H : 7,41; N : 6,05.

Trouvé (%) :

C : 72,62; H : 7,56; N : 6,04.

Exemple 4. — Diméthyl - 4,4 cyclohexanespiro-5 oxazolidinone - 2.

(I) ($n = 0, R_1 = R_2 = CH_3, R_3 = H, R_4R_5 = (CH_2)_5$)

Ce composé est obtenu ainsi qu'on l'a décrit dans l'exemple 1 soit par cyclisation de l'amine (II) correspondante, soit en utilisant la variante :

Stade c. — A partir de cyclohexanone et d' α -bromoisobutyronitrile, on obtient le nitrile hydroxylé

(V) ($R_1 = R_2 = CH_3, R_4R_5 = (CH_2)_5$)

Eb : 121-2 °C/2 mm; Rendement : 63 %.

P.F. = 46,5 — 48 °C.

Stade d. — Il conduit à l'amide hydroxylé

(VI) ($R_1 = R_2 = CH_3, R_4R_5 = (CH_2)_5$)

P.F. : 148 — 50 °C; Rendement : 33 %.

Stade e. — Il conduit au dérivé

(I) ($n = 0, R_1 = R_2 = CH_3, R_3 = H, R_4R_5 = (CH_2)_5$)

P.F. : 115 — 7 °C; Rendement : 76 %.

Analyse :

Calculé (%) :

N : 7,65.

Trouvé (%) :

N : 7,65.

Exemple 5. — Éthyl-4 cyclopentanespiro-5 oxazolidinone 2.

(I) ($n = 0, R_1 = R_3 = H, R_2 = C_2H_5, R_4R_5 = (CH_2)_4$)

Ce composé est obtenu ainsi qu'on l'a décrit dans l'exemple 1 soit par cyclisation de l'amine

(II) correspondante, soit en utilisant la variante :

Stade c. — A partir de cyclopentanone et d' α -bromobutyronitrile, on obtient le nitrile hydroxylé

(V) ($R_1 = H, R_2 = C_2H_5, R_4R_5 = (CH_2)_4$)

Eb : 86 — 92 °C/0.5 mm; Rendement : 51 %.

Stade d. — Il conduit à l'amide hydroxylé

(VI) ($R_1 = H, R_2 = C_2H_5, R_4R_5 = (CH_2)_4$)

P.F. : 126 — 7 °C; Rendement : 69 %.

Stade e. — Il conduit au dérivé

(I) ($n = 0, R_1 = R_3 = H, R_2 = C_2H_5, R_4R_5 = (CH_2)_4$)

P.F. : 84 — 5 °C; Rendement : 60 %.

Analyse :

Calculé (%) :

C : 63,87; H : 8,97; N : 8,28.

Trouvé (%) :

C : 63,26; H : 8,86; N : 8,10.

Exemple 6. — Éthyl-4 cycloheptanespiro-5 oxazolidinone-2.

(I) ($n = 0, R_1 = R_3 = H, R_2 = C_2H_5, R_4R_5 = (CH_2)_6$)

Ce composé est obtenu ainsi qu'on l'a décrit dans l'exemple 1, soit par cyclisation de l'amine (II) correspondante, soit en utilisant la variante :

Stade c. — A partir de cycloheptanone et d' α -bromobutyronitrile, on obtient le nitrile hydroxylé

(V) ($R_1 = H, R_2 = C_2H_5, R_4R_5 = (CH_2)_6$)

Eb : 110 — 112 °C/3 mm; Rendement : 68 %.

Stade d. — Il conduit à l'amide hydroxylé

(VI) ($R_1 = H, R_2 = C_2H_5, R_4R_5 = (CH_2)_6$)

P.F. : 127 — 8 °C; Rendement : 62 %.

Stade e. — Il conduit au dérivé

(I) ($n = 0, R_1 = R_3 = H, R_2 = C_2H_5, R_4R_5 = (CH_2)_6$)

P.F. : 108 — 9 °C; Rendement : 71 %.

Analyse :

Calculé (%) :

C : 66,97; H : 9,71; N : 7,11.

Trouvé (%) :

C : 67,05; H : 9,68; N : 7,11.

Exemple 7. — Méthyl-3 éthyl-4 cyclohexanespiro-5 oxazolidinone - 2.

(I) ($n = 0, R_1 = H, R_2 = C_2H_5, R_3 = CH_3, R_4R_5 = (CH_2)_5$)

Stade b. — 18,3 g du dérivé

(I) ($n = 0, R_1 = R_3 = H, R_2 = C_2H_5, R_4R_5 = (CH_2)_5$)

décrit dans l'exemple 1, sont dissous dans 300 ml de benzène et ajoutés à une suspension de 2,3 g de sodium dans 100 ml de toluène. Après douze heures d'ébullition puis refroidissement, on ajoute 10,35 ml de sulfate neutre de méthyle et porte à reflux pendant deux heures. On laisse reposer trois jours puis le contenu du ballon est repris par l'eau, la phase organique est lavée, séchée et évaporée. L'huile résiduelle, distillée sous pression réduite est constituée par le dérivé

[6.408 M]

— 4 —

- (I) ($n = 0$, $R_1 = H$, $R_2 = C_2H_5$, $R_3 = CH_3$, $R_4R_5 = (CH_2)_5$)

Eb : 140 — 2 °C/0,1 mm; Rendement : 42 %.

Analyse :

Calculé (%) :

C : 66,97; H : 9,71; N : 7,10.

Trouvé (%) :

C : 67,06; H : 9,71; N : 7,11.

Exemple 8. — Diéthyl-3,4 cyclohexanespiro-5 oxazolidinone-2.

- (I) ($n = 0$, $R_1 = H$, $R_2 = R_3 = C_2H_5$, $R_4R_5 = (CH_2)_5$)

Stade b. — 9,1 g du dérivé

- (I) ($n = 0$, $R_1 = R_3 = H$, $R_2 = C_2H_5$, $R_4R_5 = (CH_2)_5$)

décrit dans l'exemple 1 sont transformés, comme ci-dessus, en dérivé sodé, par ébullition avec du sodium dans le toluène.

Le dérivé sodé, isolé par évaporation à sec du solvant, est ensuite chauffé avec 15 g de bromure d'éthyle, dans un récipient hermétique, à 130-140 °C pendant dix minutes. Après refroidissement, la masse réactionnelle est reprise par 50 ml de benzène, filtrée, et concentrée sous pression réduite. L'huile résiduelle distillée représente le dérivé

- (I) $n = 0$, $R_1 = H$, $R_2 = R_3 = C_2H_5$, $R_4R_5 = (CH_2)_5$

Eb : 124 — 6 °C/0,25 mm; Rendement : 41 %.

Analyse :

Calculé (%) :

N : 6,63.

Trouvé (%) :

N : 6,63.

Exemple 9. — Éthyl-4 acétyl-3 cyclohexanespiro-5 oxazolidinone-2.

- (I) $n = 0$, $R_1 = H$, $R_2 = C_2H_5$, $R_3 = COCH_3$, $R_4R_5 = (CH_2)_5$

Stade b. — On chauffe le dérivé sodé de :

- (I) $n = 0$, $R_1 = R_3 = H$, $R_2 = C_2H_5$, $R_4R_5 = (CH_2)_5$

avec du chlorure d'acétyle dans le toluène, selon la technique décrite dans l'exemple 7.

On isole par distillation le dérivé

- (I) $n = 0$, $R_1 = H$, $R_2 = C_2H_5$, $R_3 = COCH_3$, $R_4R_5 = (CH_2)_5$

Eb : 115 — 9 °C/0,25 mm; Rendement : 56 %.

P.F. : 56 — 58 °C.

Analyse :

Calculé (%) :

N : 6,22.

Trouvé (%) :

N : 6,23.

Exemple 10. — Éthyl-5 cyclopentanespiro-6 tétrahydro-oxazin-1,3-one-2.

- (I) $n = 1$, $R_1 = R_3 = H$, $R_2 = C_2H_5$, $R_4R_5 = (CH_2)_4$

Ce composé est obtenu à partir d'(hydroxy-1-cyclopentyl)-2-butylamine.

- (II) $n = 1$, $R_1 = H$, $R_2 = C_2H_5$, $R_4R_5 = (CH_2)_4$ selon le procédé décrit dans l'exemple 1 (stade a).

Eb : 176 — 9 °C/0,3-0,5 mm; Rendement : 38 %.

Analyse :

Calculé (%) :

N : 7,65.

Trouvé (%) :

N : 7,71.

L'hydroxy-1-cyclopentyl)-2-butylamine :

- (II) ($n = 1$, $R_1 = H$, $R_2 = C_2H_5$, $R_4R_5 = (CH_2)_4$) a été elle-même obtenue selon la réaction (f) à partir du nitrile hydroxylé :

- (V) ($R_1 = H$, $R_2 = C_2H_5$, $R_4R_5 = (CH_2)_4$)

décrit dans l'exemple 5, par le mode opératoire suivant :

A une suspension de 25 g (0,66 mol) d'hydrure de lithium et d'aluminium dans 500 ml d'éther anhydre, on ajoute en une heure 108 g (0,6 mole) du nitrile hydroxylé (V) dissous dans 200 ml d'éther.

L'ébullition provoquée par la réaction est maintenue encore six heures puis le mélange est hydrolysé par addition de 150 ml d'isopropanol et 90 ml de solution saturée de ClNa. Après filtration et lavage du précipité à l'éther, le filtrat est extrait par trois fois 120 ml d'acide chlorhydrique 5N. Les solutions aqueuses acides séchées sont lavées à l'éther, puis alcalinisées par la soude et réextraites à l'éther : l'évaporation de l'éther laisse une huile qui est distillée sous pression réduite.

Eb : 78 — 80 °C/0,5 mm; Rendement : 65 %.

PM (acidimétrie) :

Analyse :

Calculé (%) :

N : 157,2.

Trouvé (%) :

N : 157,2.

Exemple 11. — Éthyl-5 cyclohexanespiro-6 tétrahydrooxazin-1,3-one-2.

- (I) ($n = 1$, $R_1 = R_3 = H$, $R_2 = C_2H_5$, $R_4R_5 = (CH_2)_5$)

Ce composé est obtenu à partir d'(hydroxy-1-cyclohexyl)-2-butylamine.

- (II) ($n = 1$, $R_1 = H$, $R_2 = C_2H_5$, $R_4R_5 = (CH_2)_5$), selon le procédé décrit dans l'exemple 1 (stade a).

P.F. : 122 — 3 °C; Rendement : 39 %.

Analyse :

Calculé (%) :

N : 7,12.

Trouvé (%) :

N : 7,07.

L'(hydroxy-1-cyclohexyl)-2-butylamine

- (II) ($n = 1$, $R_1 = H$, $R_2 = C_2H_5$, $R_4R_5 = (CH_2)_5$) a été préparée selon la réaction (f) décrite dans l'exemple 10, à partir du nitrile hydroxylé

- (V) $R_1 = H$, $R_2 = C_2H_5$, $R_4R_5 = (CH_2)_5$ décrit dans l'exemple 2.

Eb : 98 — 101 °C/0,1 mm.

$R_5 = (CH_2)_4$
e 1 (stade a).
ment : 33 %.

	N %	PM (acidimétrie)
Calculé.....	8,18	171,2
Trouvé.....	8,16	173,6

Exemple 12. — Diéthyl-3,5 cyclohexanespiro-6 tétrahydro-oxazin-1,3-one-2.

(I) ($n = 1$, $R_1 = H$, $R_2 = R_3 = C_2H_5$, $R_4R_5 = (CH_2)_5$)

Ce composé est obtenu, à partir du produit précédent, selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 8 (stade b).

Eb : 109 — 110 °C/0,03 mm; Rendement : 21 %.

Analyse :

Calculé (%) :

N : 6,21.

Trouvé (%) :

N : 6,29.

Exemple 13. — Méthyl-3 éthyl-4 cyclopentanespiro-5 oxazolidinone-2.

(I) ($n = 0$, $R_1 = H$, $R_2 = C_2H_5$, $R_3 = CH_3$, $R_4R_5 = (CH_2)_4$)

obtenu à partir du dérivé (I) faisant l'objet de l'exemple 5, selon le stade b, tel qu'il est décrit dans l'exemple 7.

Rendement : 92 %; Eb : 104 — 5 °C/0,07 mm

Analyse :

Calculé (%) :

N : 7,65.

Trouvé (%) :

N : 7,28.

Exemple 14. — Éthyl - 4 n - propyl - 3 cyclopentanespiro - 5 oxazolidinone-2.

(I) ($n = 0$, $R_1 = H$, $R_2 = C_2H_5$, $R_3 = nC_3H_7$, $R_4R_5 = (CH_2)_4$)

obtenu à partir du dérivé (I) faisant l'objet de l'exemple 5 et de bromure de n-propyle selon le stade b, tel qu'il est décrit dans l'exemple 8.

Rendement : 77 %; Eb : 112 — 114 °C/0,07 mm.

Analyse :

Calculé (%) :

C : 68,20; H : 10,01; N : 6,63.

Trouvé (%) :

C : 68,73; H : 10,01; N : 6,61.

Exemple 15. — Éthyl-4 isobutyl-3 cyclopentanespiro-5 oxazolidinone-2.

(I) ($n = 0$, $R_1 = H$, $R_2 = C_2H_5$, $R_3 = isoC_4H_9$, $R_4R_5 = (CH_2)_4$)

obtenu à partir du dérivé (I) faisant l'objet de l'exemple 5 et de bromure d'isobutyle selon le stade b, tel qu'il est décrit dans l'exemple 8.

Rendement : 40 %; Eb : 113 — 114,5 °C/0,07 mm

Analyse :

Calculé (%) :

C : 69,29; H : 10,28; N : 6,22.

Trouvé (%) :

C : 70,03; H : 10,33; N : 6,47.

amine :
 $R_5 = (CH_2)_4$
ion (f) à par-

$(CH_2)_4$
le opératoire

ol) d'hydrure
ml d'éther
g (0,6 mole)
0 ml d'éther.

est mainte-
est hydrolysé
et 90 ml de
on et lavage
ait par trois
es solutions
l'éther, puis
à l'éther :
qui est dis-

: 65 %.

spiro-6 tétra-

H_5 , $R_4R_5 =$

roxy-1-cyclo-

$_5 = (CH_2)_5$,

1 (stade a).

%.

$_5 = (CH_2)_5$

décrite dans

é

$(CH_2)_5$

Exemple 16. — Éthyl-4 allyl-3 cyclopentanespiro-5 oxazolidinone-2.

(I) ($n = 0$, $R_1 = H$, $R_2 = C_2H_5$, $R_3 = CH_2CH = CH_2$, $R_4R_5 = (CH_2)_4$)

obtenu à partir du dérivé (I) faisant l'objet de l'exemple 5 et de bromure d'allyle selon le stade b; tel qu'il est décrit dans l'exemple 8.

Rendement : 64 %; Eb : 106 — 108 °C/0,04 mm.

Analyse :

Calculé (%) :

C : 68,86; H : 9,15; N : 6,68.

Trouvé (%) :

C : 69,56; H : 9,63; N : 6,44.

Exemple 17. — Éthyl-4 benzyl-3 cyclopentanespiro-5 oxazolidinone-2.

(I) ($n = 0$, $R_1 = H$, $R_2 = C_2H_5$, $R_3 = CH_2C_6H_5$, $R_4R_5 = (CH_2)_4$)

obtenu à partir du dérivé (I) faisant l'objet de l'exemple 5 et de chlorure de benzyle selon le stade b, tel qu'il est décrit dans l'exemple 8.

Rendement : 48 %; Eb : 170 — 172 °C/0,1 mm.

Analyse :

Calculé (%) :

C : 74,34; H : 8,16; N : 5,40.

Trouvé (%) :

C : 74,34; H : 8,16; N : 5,40.

Exemple 18. — Éthyl-4 (phényl-3 butyl)-3 cyclopentanespiro-5 oxazolidinone-2.

(I) ($n = 0$, $R_1 = H$, $R_2 = C_2H_5$,
 $R_3 = CH_2-CH_2-CHC_6H_5$, $R_4R_5 = (CH_2)_4$)
 CH_3

obtenu à partir du dérivé (I) faisant l'objet de l'exemple 5, et de bromo-1 phényl-3 butane selon le stade b, décrit dans l'exemple 8.

Rendement : 51 %; Eb : 195 — 198 °C/0,1 mm.

Analyse :

Calculé (%) :

C : 75,70; H : 9,03; N : 4,65.

Trouvé (%) :

C : 76,29; H : 9,15; N : 4,69.

Exemple 19. — Éthyl-4 acétyl-3 cyclopentanespiro-5 oxazolidinone-2.

(I) ($n = 0$, $R_1 = H$, $R_2 = C_2H_5$, $R_3 = COCH_3$, $R_4R_5 = (CH_2)_4$)

obtenu à partir du dérivé (I) faisant l'objet de l'exemple 5, et de chlorure d'acétyle, selon le stade b, tel que décrit dans l'exemple 7.

Rendement : 80 %

P.F. : 33,5-34 °C.

Analyse :

Calculé (%) :

C : 62,53; H : 8,11; N : 6,64.

Trouvé (%) :

C : 62,57; H : 8,24; N : 6,80.

Exemple 20. — Éthyl-4 n-butyl-3 cyclohexanespiro-5 oxazolidinone-2.

(I) ($n = 0$, $R_1 = H$, $R_2 = C_2H_5$, $R_3 = nC_4H_9$,
 $R_4R_5 = (CH_2)_5$)

obtenu à partir du dérivé (I) faisant l'objet de l'exemple 1, et de bromure de *n*-butyle, selon le stade *b*, décrit dans l'exemple 8.

Rendement : 74 %; Eb : 120-123 °C/0,05 mm.

Analyse :

Calculé (%) :

C : 70,24; H : 10,52; N : 5,85.

Trouvé (%) :

C : 69,90; H : 10,52; N : 5,84.

Exemple 21. — Éthyl-4 isobutyl-3 cyclohexane-spiro-5 oxazolidinone-2.

(I) ($n = 0$, $R_1 = R$, $R_2 = C_2H_5$, $R_3 = C_4H_9$,
 $R_4R_5 = (CH_2)_5$)

obtenu à partir du dérivé (I) faisant l'objet de l'exemple 1, et de bromure d'isobutyle, selon le stade *b*, décrit dans l'exemple 8.

Eb : 138-139,5 °C/0,1 mm.

Analyse :

Calculé (%) :

C : 70,24; H : 10,52; N : 5,85.

Trouvé (%) :

C : 69,86; H : 10,60; N : 5,84.

Exemple 22. — Éthyl-4 *n*-pentyl-3 cyclohexane-spiro-5 oxazolidinone-2.

(I) ($n = 0$, $R_1 = H$, $R_2 = C_2H_5$, $R_3 = nC_5H_{11}$,
 $R_4R_5 = (CH_2)_5$)

obtenu à partir du dérivé (I) faisant l'objet de l'exemple 1, et du bromure de *n*-pentyle, selon le stade *b* décrit dans l'exemple 8.

Rendement : 81 %; Eb : 140 °C/0,08 mm.

Analyse :

Calculé (%) :

C : 71,09; H : 10,74; N : 5,53.

Trouvé (%) :

C : 70,50; H : 10,71; N : 5,60.

Exemple 23. — Éthyl-4 allyl-3 cyclohexanespiro-5 oxazolidinone-2.

(I) ($n = 0$, $R_1 = H$, $R_2 = C_2H_5$, $R_3 = CH_2CH = CH_2$, $R_4R_5 = (CH_2)_5$)

obtenu à partir du dérivé (I) faisant l'objet de l'exemple 1, et du bromure d'allyle, selon le stade *b*, décrit dans l'exemple 8.

Rendement : 81 %; Eb : 123,5-124,5 °C/0,08 mm.

Analyse :

Calculé (%) :

C : 69,91; H : 9,48; N : 6,27.

Trouvé (%) :

C : 69,64; H : 9,53; N : 6,27.

Exemple 24. — Éthyl-4 benzyl-3 cyclohexanespiro-5 oxazolidinone-2.

(I) ($n = 0$, $R_1 = H$, $R_2 = C_2H_5$, $R_3 = CH_2C_6H_5$,
 $R_4R_5 = (CH_2)_5$)

obtenu à partir du dérivé (I) faisant l'objet de l'exemple 1, et de chlorure de benzyle, selon le stade *b*, décrit dans l'exemple 8.

Rendement : 69 %.

P.F. : 83 °C.

Analyse :

Calculé (%) :

N : 5,12.

Trouvé (%) :

N : 5,12.

Exemple 25. — *n*-butyl-4 cyclohexanespiro-5 oxazolidinone-2.

(I) ($n = 0$, $R_1 = H$, $R_2 = nC_4H_9$, $R_3 = H$, $R_4R_5 = (CH_2)_5$)

Stade a. — A une solution refroidie de 15,7 g de chlorhydrate de l'amine :

(II) ($n = 0$, $R_1 = H$, $R_2 = nC_4H_9$, $R_4R_5 = (CH_2)_5$)

dans 215 ml d'eau, on ajoute 26,9 g de potasse en pastilles, et 150 ml de toluène. Le mélange est fortement agité et traité par 108 ml de solution toluénique de phosgène à 20 %, lentement, en maintenant la température à + 10 °C. La phase toluénique décantée est lavée à l'eau, séchée et évaporée. Le résidu cristallin est purifié par recristallisation.

Rendement : 78 %.

P.F. : 95-97 °C.

Analyse :

Calculé (%) :

C : 68,20; H : 10,01; N : 6,63.

Trouvé (%) :

C : 68,12; H : 10,17; N : 6,56.

Le même produit peut être obtenu selon la variante illustrée, au moyen des réactions suivantes :

Stade b. — La réaction entre la cyclohexanone et le nitrile α -bromocaproïque dans le tétrahydrofurane, telle qu'elle est décrite pour un homologue inférieur dans l'exemple 2, conduit au nitrile hydroxylé

(V) ($R_1 = H$, $R_2 = nC_4H_9$, $R_4R_5 = (CH_2)_5$)

Eb : 117-118 °C/0,1 mm.

P.F. : 40 °C.

Stade c. — Le nitrile hydroxylé précédent est transformé, selon le procédé décrit dans l'exemple 2, en amide hydroxylé

(VI) ($R_1 = H$, $R_2 = nC_4H_9$, $R_4R_5 = (CH_2)_5$)

P.F. : 108-110 °C.

Stade d. — L'amide hydroxylé précédent est transformé selon le procédé décrit dans l'exemple 2, en dérivé :

(I) ($n = 0$, $R_1 = H$, $R_2 = nC_4H_9$, $R_3 = H$, $R_4R_5 = (CH_2)_5$)

P.F. : 95-97 °C.

Exemple 26. — Isopentyl-4 cyclohexanespiro-5 oxazolidinone-2.

(I) ($n = 0$, $R_1 = H$, $R_2 = iC_5H_{11}$, $R_3 = H$, $R_4R_5 = (CH_2)_5$)

obtenu à partir de l'amine :

(II) ($n = 0$, $R_1 = H$, $R_2 = iC_5H_{11}$, $R_4R_5 = (CH_2)_5$)

et de phosgène, selon le stade *a*, tel qu'il est décrit dans l'exemple 25.

P.F. : 103-110 °C.

Analyse :

Calculé (%) :

C : 69,29; H : 10,28; N : 6,22.

Trouvé (%) :

C : 69,16; H : 10,32; N : 6,18.

Exemple 27. — Éthyl-3 n-butyl-4 cyclohexane-spiro-5 oxazolidinone-2.

(I) ($n = 0$, $R_1 = H$, R_2

$= nC_4H_9$, $R_3 = C_2H_5$, $R_4R_5 = (CH_2)_5$)

obtenu à partir du dérivé (I) faisant l'objet de l'exemple 25, et de bromure d'éthyle, selon le stade *b*, décrit dans l'exemple 8.

Rendement : 63 % Eb : 124-128 °C/0,07 mm

Analyse :

Calculé (%) :

C : 70,24; H : 10,52; N : 5,85.

Trouvé (%) :

C : 70,07; H : 10,60; N : 5,86.

Exemple 28. — Éthyl-3 isopentyl-4 cyclohexane-spiro-5 oxazolidinone-2.

(I) ($n = 0$, $R_1 = H$, R_2

$= iC_5H_{11}$, $R_3 = C_2H_5$, $R_4R_5 = (CH_2)_5$)

obtenu à partir du dérivé (I) faisant l'objet de l'exemple 26, et de bromure d'isopentyle, selon le stade *b*, décrit dans l'exemple 8.

Rendement : 56 % Eb : 129-131 °C/0,07 mm

Analyse :

Calculé (%) :

C : 71,09; H : 10,74; N : 5,53.

Trouvé (%) :

C : 71,07; H : 10,82; N : 5,53.

Exemple 29. — Diéthyl-3,5 - cyclopentanespiro-6 tétrahydro-oxazin-1,3-one-2.

(I) ($n = 1$, $R_1 = H$, $R_2 = R_3$

$= C_2H_5$, $R_4R_5 = (CH_2)_4$)

obtenu à partir du dérivé (I) faisant l'objet de l'exemple 10, selon le stade *b*, décrit dans l'exemple 8.

Rendement : 66 % Eb : 119-120 °C/0,05 mm

Analyse :

Calculé (%) :

C : 68,20; H : 10,01; N : 6,63.

Trouvé (%) :

C : 69,24; H : 10,11; N : 6,34.

Exemple 30. — Éthyl-5 n-butyl-3 cyclopentane-spiro-6 tétrahydro-oxazin-1,3 one-2.

(I) ($n = 1$, $R_1 = H$, $R_2 = C_2H_5$, R_3

$= nC_4H_9$, $R_4R_5 = (CH_2)_4$)

obtenu à partir du dérivé (I) faisant l'objet de l'exemple 10, et de bromure de n-butyle, selon le stade *b*, décrit dans l'exemple 8.

Rendement : 77 % Eb : 132-134 °C/0,04 mm

Analyse :

Calculé (%) :

C : 70,24; H : 10,52; N : 5,85.

Trouvé (%) :

C : 71,23; H : 11,05; N : 5,53.

Exemple 31. — Éthyl-5 propargyl-3 cyclopentane-spiro-6 tétrahydro-oxazin-1,3-one-2.

(I) ($n = 1$, $R_1 = H$, $R_2 = C_2H_5$,

$R_3 = CH_2C \equiv CH$, $R_4R_5 = (CH_2)_4$)

obtenu à partir du dérivé (I) faisant l'objet de l'exemple 10, et de bromure de propargyle, selon le stade *b*, décrit dans l'exemple 8.

Rendement : 47 % Eb : 145-147 °C/0,2mm

Analyse :

Calculé (%) :

C : 70,55; H : 8,65; N : 6,33.

Trouvé (%) :

C : 70,14; H : 8,68; N : 6,17.

Exemple 32. — Éthyl-5 phénéthyl-3 cyclopentane-spiro-6 tétrahydro-oxazin-1,3 one-2.

(I) ($n = 1$, $R_1 = H$, $R_2 = C_2H_5$, R_3

$= CH_2CH_2C_6H_5$, $R_4R_5 = (CH_2)_4$)

obtenu à partir du dérivé (I) faisant l'objet de l'exemple 10, et de bromure de phénéthyle, selon le stade *b*, décrit dans l'exemple 8.

Huile non distillée

Analyse :

Calculé (%) :

C : 75,22; H : 8,76; N : 4,87.

Trouvé (%) :

C : 76,38; H : 9,24; N : 4,43.

Exemple 33. — Éthyl-5 benzoyl-3 cyclopentane-spiro-6 tétrahydro-oxazin-1,3 one-2.

(I) ($n = 1$, $R_1 = H$, $R_2 = C_2H_5$, R_3

$= COC_6H_5$, $R_4R_5 = (CH_2)_4$)

obtenu à partir du dérivé (I) faisant l'objet de l'exemple 10, et de bromure de benzoyle, selon le stade *b*, tel que décrit dans l'exemple 7.

Rendement : 27 % P.F. : 84-85 °C.

Analyse :

Calculé (%) :

C : 71,05; H : 7,36; N : 4,87.

Trouvé (%) :

C : 71,08; H : 7,40; N : 4,87.

Exemple 34. — Éthyl-5 isopropyl-3 cyclohexanespiro-6 tétrahydro-oxazin-1,3 one-2.

(I) ($n = 1$, $R_1 = H$, $R_2 = C_2H_5$, R_3

$= iC_3H_7$, $R_4R_5 = (CH_2)_5$)

obtenu à partir du dérivé (I) faisant l'objet de l'exemple 11, et de bromure d'isopropyle, selon le stade *b*, tel que décrit dans l'exemple 8.

Eb : 154-155 °C/0,5 mm.

Analyse :

Calculé (%) :

C : 70,24; H : 10,52; N : 5,85.

Trouvé (%) :

C : 68,73; H : 10,73; N : 5,80.

Exemple 35. — Éthyl-5 propargyl-3 cyclohexanespiro-6 tétrahydro-oxazin-1,3 one-2.

(I) ($n = 1$, $R_1 = H$, $R_2 = C_2H_5$, R_3

$= CH_2C \equiv CH$, $R_4R_5 = (CH_2)_5$)

obtenu à partir du dérivé (I) faisant l'objet de

l'exemple 13, et de bromure de propargyle, selon le stade *b*, décrit dans l'exemple 10.

P.F. : 97-100 °C.

Analyse :

Calculé (%) :

C : 71,45; H : 8,99; N : 5,95.

Trouvé (%) :

C : 71,74; H : 9,12; N : 5,84.

Exemple 36. — Éthyl-5 phénéthyl-3 cyclohexanespiro-6 tétrahydro-oxazin-1,3 one-2.

(I) ($n = 1$, $R_1 = H$, $R_2 = C_2H_5$,

$R_3 = CH_2CH_2C_6H_5$, $R_4R_5 = (CH_2)_5$)

obtenu à partir du dérivé (I) faisant l'objet de l'exemple 11, et de bromure de phénéthyle, selon le stade *b*, décrit dans l'exemple 8.

Eb : 182-185 °C/0,08 mm.

Analyse :

Calculé (%) :

C : 75,70; H : 9,03; N : 4,65.

Trouvé (%) :

C : 75,80; H : 9,07; N : 4,38.

Exemple 37. — Éthyl-5 (phényl-3 butyl)-3 cyclohexanespiro-6 tétrahydro-oxazin-1,3 one-2.

(I) ($n = 1$, $R_1 = H$, $R_2 = C_2H_5$,

$R_3 = CH_2-CH_2-CH-C_6H_5$, $R_4R_5 = (CH_2)_5$)

CH₃

obtenu à partir du dérivé (I) faisant l'objet de l'exemple 11, et de bromo-1 phényl-3 butane selon le stade *b*, décrit dans l'exemple 8.

Eb : 180-183 °C/0,05 mm.

Analyse :

Calculé (%) :

C : 76,55; H : 9,48; N : 4,25.

Trouvé (%) :

C : 76,63; H : 9,30; N : 4,05.

Exemple 38. — Éthyl-5 benzoyl-3 cyclohexanespiro-6 tétrahydro-oxazin-1,3 one-2.

(I) ($n = 1$, $R_1 = H$, $R_2 = C_2H_5$, R_3

$= COC_6H_5$, $R_4R_5 = (CH_2)_5$)

obtenu à partir du dérivé (I) faisant l'objet de l'exemple 11, et de chlorure de benzoyle, selon le stade *b*, décrit dans l'exemple 7.

P.F. : 104-106 °C.

Analyse :

Calculé (%) :

C : 71,73; H : 7,69; N : 4,65.

Trouvé (%) :

C : 71,82; H : 7,78; N : 4,60.

Les composés (I) ont été soumis à des essais pharmacologiques en vue de déterminer leur toxicité et leurs propriétés pharmacologiques.

Les essais de toxicité ont été pratiqués sur la souris, les produits étant injectés, en solution aqueuse ou en suspension, par voie intrapéritonéale.

Les propriétés thérapeutiques ont été mises en évidence, au moyen du test suivant :

L'injection intraveineuse chez un lapin anesthésié à l'uréthane, d'une solution contenant 2 mg/kg de chlorure de baryum et 100 mg/kg d'ouabaine, provoque dans tous les cas une fibrillation ventriculaire, mise en évidence par l'enregistrement des contractions cardiaques et de l'électrocardiogramme, selon les techniques habituelles.

Le traitement préalable d'un lapin au moyen d'un dérivé (I) administré par voie intrapéritonéale ou par voie intra-duodénale protège l'animal contre le déclenchement de la fibrillation ventriculaire sous l'influence simultanée de chlorure de baryum et de l'ouabaine.

Les résultats des expérimentations pharmacologiques sont réunis dans le tableau ci-joint, dans lequel :

Les dérivés (I) sont identifiés par le numéro de l'exemple qui décrit leur préparation;

La toxicité (par voie intrapéritonéale) est exprimée par la dose minima toujours mortelle (Dmm) et la dose maxima tolérée (DMT);

L'action antifibrillante, sur le lapin recevant ensuite l'injection de chlorure de baryum et d'ouabaine, est exprimée par le % d'animaux protégés contre la fibrillation cardiaque, à la dose indiquée.

La dernière colonne du tableau mentionne l'activité complémentaire observée pour certains dérivés (I) à savoir :

Dépression du système nerveux central, évaluée par la diminution de la mobilité spontanée des souris traitées, par rapport à des animaux témoins.

(Voir tableau, page 9)

Les indications du médicament selon l'invention découlent de ce qui précède.

Dans ces indications, les dérivés (I) peuvent être formulés en compositions thérapeutiques avec les excipients et véhicules usuels, en particulier en compositions administrables par voie buccale ou rectale. C'est ainsi qu'administrés à l'homme, sous forme de comprimés, de capsules ou de gélules (pour les produits liquides), ou de suppositoires, aux doses de 0,100 à 1 g par unité de prise, les dérivés (I) exercent une activité anti-arythmique cliniquement utilisable dans divers troubles du rythme cardiaque (tachycardies ventriculaires, extrasystoles, flutter).

Les dérivés (I) se sont montrés efficaces à plusieurs reprises dans différents types de troubles du rythme cardiaque.

En particulier, chez les malades atteints de tachycardie supraventriculaire, auxquels l'administration de Procainamide, ou le traitement par choc électrique externe n'apportait aucune amélioration ou seulement un soulagement transitoire, l'absorption par voie orale des dérivés (I), notamment celui décrit dans l'exemple 8, a permis le retour du rythme sinusal. La posologie de 3 à 4 g par jour (une cap-

TABEAU

Dérivé (I)	Toxicité (voie I.P.)		Protection contre fibrillations par Cl, Ba et ouabaine		Action complémentaire
	D.m.m.	D. M. T.	Dose	Animaux protégés	
			mg/kg	%	
Exemple n° 4.....	60	30	15 (IP)	50	
Exemple n° 1.....	1 000	250	60 (IM) 60 (IP)	100 71	Dépression du S.N.C.
Exemple n° 11.....	500	125	60 (IP)	75	
Exemple n° 7.....	1 000	60	30 (IP)	75	
Exemple n° 6.....	1 000	250	60 (IP)	75	
Exemple n° 5.....	> 500	250	125 (IP) 120 (ID)	100 75	
Exemple n° 8.....	500	250	30 (IP) 60 (ID)	100 100	Dépression du S.N.C.
Exemple n° 9.....	1 000	500	250 (IP) 500 (ID)	100 100	
Exemple n° 12.....	> 250	60	30 (IP) 60 (ID)	100 100	
Exemple n° 10.....	500	125	60 (IP)	50	
Exemple n° 24.....	> 1 000		40 (IP)	100	

sule dosée à 0,500 g toutes les trois ou quatre heures) utilisée au début du traitement, a pu être ensuite abaissée à 1 ou 2 g par jour.

Dans des cas d'insuffisance cardiaque avec arythmie extrasystolique, l'administration de 1 à 2 g de principe actif a entraîné une forte diminution ou une suppression pratiquement totale des extrasystoles.

Chez des malades atteints d'arythmie complète, qu'un choc électrique ramenait à un rythme sinusal de façon transitoire malgré l'utilisation simultanée de procainamide, l'administration de 0,500 g à 1 g de principe actif à la place de la procainamide a permis de maintenir pendant un temps prolongé le rythme sinusal rétabli par le choc.

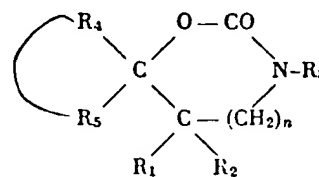
Dans tous les cas, la tolérance gastrique et générale au médicament a été très bonne. Un malade a ressenti, une demi-heure après la prise de capsules, une sensation de chaleur au creux épigastrique, sans autre symptôme apparent.

Chez un autre malade ayant absorbé des capsules de principe actif, la dose de pentothal nécessaire à l'anesthésie générale avant un choc électrique a pu être nettement réduite.

RÉSUMÉ

L'invention a pour objet un médicament utilisable en particulier comme antiarythmique et régulateur du fonctionnement cardiaque, remarquable notamment par les caractéristiques suivantes :

1° Il contient, à titre de principe actif, un composé de formule générale :



dans laquelle : n est zéro ou 1,

R_1 est de l'hydrogène ou un groupe alcoyle inférieur;

R_2 est un groupe alcoyle inférieur, autre que méthyle quand R_1 est de l'hydrogène, ou un groupe phényle;

R_3 est de l'hydrogène, un groupe alcoyle inférieur, un groupe alcényle inférieur, un groupe alcynyle inférieur, un groupe phénylcoyle infé-

rieur, un groupe alcanoylé inférieur ou un groupe benzoylé; et

R₄ et R₅ forment ensemble et avec l'atome de carbone auquel ils sont fixés un cycle hydrocarboné saturé de 5 à 7 chaînons;

2° Le principe actif est singulièrement l'éthyl-4-cyclohexanespiro-5-oxazolidinone-2;

3° Le principe actif est singulièrement la n-propyl-4-cyclohexanespiro-5-oxazolidinone-2;

4° Le principe actif est singulièrement la phényl-4-cyclohexanespiro-5-oxazolidinone-2;

5° Le principe actif est singulièrement la diméthyl-4,4-cyclohexanespiro-5-oxazolidinone-2;

6° Le principe actif est singulièrement l'éthyl-4-cyclopentanespiro-5-oxazolidinone-2;

7° Le principe actif est singulièrement l'éthyl-4-cycloheptanespiro-5-oxazolidinone-2;

8° Le principe actif est singulièrement la méthyl-3-éthyl-4-cyclohexanespiro-5-oxazolidinone-2;

9° Le principe actif est singulièrement la diéthyl-3,4-cyclohexanespiro-5-oxazolidinone-2;

10° Le principe actif est singulièrement l'éthyl-4-acétyl-3-cyclohexanespiro-5-oxazolidinone-2;

11° Le principe actif est singulièrement l'éthyl-5-cyclopentanespiro-6-tétrahydro-oxazin-1,3-one-2;

12° Le principe actif est singulièrement l'éthyl-5-cyclohexanespiro-6-tétrahydro-oxazin-1,3-one-2;

13° Le principe actif est singulièrement la diéthyl-3,5-cyclohexanespiro-6-tétrahydro-oxazin-1,3-one-2;

14° Le principe actif est singulièrement la méthyl-3-éthyl-4-cyclopentanespiro-5-oxazolidinone-2;

15° Le principe actif est singulièrement l'éthyl-4-n-propyl-3-cyclopentanespiro-5-oxazolidinone-2;

16° Le principe actif est singulièrement l'éthyl-4-isobutyl-3-cyclopentanespiro-5-oxazolidinone-2;

17° Le principe actif est singulièrement l'éthyl-4-allyl-3-cyclopentanespiro-5-oxazolidinone-2;

18° Le principe actif est singulièrement l'éthyl-4-benzyl-3-cyclopentanespiro-5-oxazolidinone-2;

19° Le principe actif est singulièrement l'éthyl-4-[phényl-3-butyl]-3-cyclopentanespiro-5-oxazolidinone-2;

20° Le principe actif est singulièrement l'éthyl-4-acétyl-3-cyclopentanespiro-5-oxazolidinone-2;

21° Le principe actif est singulièrement l'éthyl-4-n-butyl-3-cyclohexanespiro-5-oxazolidinone-2;

22° Le principe actif est singulièrement l'éthyl-4-isobutyl-3-cyclohexanespiro-5-oxazolidinone-2;

23° Le principe actif est singulièrement l'éthyl-4-n-pentyl-3-cyclohexanespiro-5-oxazolidinone-2;

24° Le principe actif est singulièrement l'éthyl-4-allyl-3-cyclohexanespiro-5-oxazolidinone-2;

25° Le principe actif est singulièrement l'éthyl-4-benzyl-3-cyclohexanespiro-5-oxazolidinone-2;

26° Le principe actif est singulièrement la n-butyl-4-cyclohexanespiro-5-oxazolidinone-2;

27° Le principe actif est singulièrement l'isopentyl-4-cyclohexanespiro-5-oxazolidinone-2;

28° Le principe actif est singulièrement l'éthyl-3-n-butyl-4-cyclohexanespiro-5-oxazolidinone-2;

29° Le principe actif est singulièrement l'éthyl-3-isopentyl-4-cyclohexanespiro-5-oxazolidinone-2;

30° Le principe actif est singulièrement la diéthyl-3,5-cyclopentanespiro-6-tétrahydro-oxazin-1,3-one-2;

31° Le principe actif est singulièrement l'éthyl-5-n-butyl-3-cyclopentanespiro-6-tétrahydro-oxazin-1,3-one-2;

32° Le principe actif est singulièrement l'éthyl-5-propargyl-3-cyclopentanespiro-6-tétrahydro-oxazin-1,3-one-2;

33° Le principe actif est singulièrement l'éthyl-5-phénéthyl-3-cyclopentanespiro-6-tétrahydro-oxazin-1,3-one-2;

34° Le principe actif est singulièrement l'éthyl-5-benzoyl-3-cyclopentanespiro-6-tétrahydro-oxazin-1,3-one-2;

35° Le principe actif est singulièrement l'éthyl-5-isopropyl-3-cyclohexanespiro-6-tétrahydro-oxazin-1,3-one-2;

36° Le principe actif est singulièrement l'éthyl-5-propargyl-3-cyclohexanespiro-6-tétrahydro-oxazin-1,3-one-2;

37° Le principe actif est singulièrement l'éthyl-5-phénéthyl-3-cyclohexanespiro-6-tétrahydro-oxazin-1,3-one-2;

38° Le principe actif est singulièrement l'éthyl-5-(phényl-3-butyl)-3-cyclohexanespiro-6-tétrahydro-oxazin-1,3-one-2;

39° Le principe actif est singulièrement l'éthyl-5-benzoyl-3-cyclohexanespiro-6-tétrahydro-oxazin-1,3-one-2;

40° Le médicament est formulé pour l'administration par voie buccale ou rectale, le principe actif étant associé aux véhicules et excipients usuels propres à ces voies d'administration;

41° Le médicament est formulé en comprimés, capsules, gélules ou suppositoires contenant chacun de 0,100 g à 1 g de principe actif.

Société dite : LABORATOIRES JACQUES LOGEAS
SOCIÉTÉ ANONYME

Par procuration :

Cabinet LAVOIX

AVIS DOCUMENTAIRE SUR LA NOUVEAUTÉ

Documents susceptibles de porter atteinte à la nouveauté du médicament : *néant*.

Documents illustrant l'état de la technique en la matière : *néant*.

Laboratoires Jacques Logeais, Société Anonyme

Fig.1

